

STANDARDOWA PROCEDURA OPERACYJNA (SOP) W BADANIACH KLINICZNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

TYTUŁ:			
Plan monitorowania.			
NUMER SOP	SOP 3 PLAN MONITOROWANIA		
Sporządzili: imiona i nazwiska	mgr inż. Piotr Jamrozik, mgr farm. Karolina Rażniewska		
HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU:			
Numer dokumentu	Data wejścia w życie	Opis wprowadzonych zmian	Autorzy zmian
SOP 3 PLAN MONITOROWANIA	DD/MM/RRRR	Wersja pierwsza	
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW			
Skrót	Rozwinięcie skrótu (wersja angielska)	Rozwinięcie skrótu (wersja polska)	
CWBK	Clinical Research Support Center	Centrum Wsparcia Badań Klinicznych ŚUM	
GCP	Good Clinical Practice	Dobra Praktyka Kliniczna	
SOP	Standard Operating Procedure	Standardowa Procedura Operacyjna	
ŚUM	Medical University of Silesia in Katowice	Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach	
TMF	Trial Master File	Główne dokumenty badania klinicznego	

Spis treści

1 Cel procedury.....	2
2 Zakres procedury	2
3 Pracownicy, do których procedura ma zastosowanie	2
4 Główne założenia	2
5 Schemat monitorowania badania	4
6 Opis procedury.....	4
6.1 Harmonogram wizyt	4
6.2 Harmonogram monitorowania centralnego/zarządzania danymi eCRF	5
6.3 Wizyta kwalifikacyjna i inicjująca	6
6.4 Wizyta monitorująca.....	8
6.5 Wizyta zamykająca.....	11

SOP 3 Plan Monitorowania NIE KOPIOWAĆ

Dokument nie może być wykorzystywany kopiowany i dystrybuowany w żadnej formie bez uprzedniej pisemnej zgody właściciela – Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

1 Cel procedury

Celem niniejszego dokumentu jest określenie działań, jakie powinno podjąć Centrum Wsparcia Badań Klinicznych (CWBK) w celu zapewnienia należytego nadzoru nad badaniem m. in. w zakresie systematycznej weryfikacji procedur względem protokołu badania, zasad Dobrej Praktyki Klinicznej oraz obowiązującego prawa.

2 Zakres procedury

Dokument obejmuje główne założenia planu monitorowania, wytyczne sporządzania harmonogramu oraz określenie zakresu przeprowadzania wizyt kwalifikacyjnych i inicjujących, monitorujących oraz zamykających ośrodek badawczy. Dokument uściśla także wytyczne sporządzania wszelkich raportów oraz postępowania w przypadku stwierdzenia odstępstwa od protokołu bądź jego naruszenia.

3 Pracownicy, do których procedura ma zastosowanie

Centrum Wsparcia Badań Klinicznych ŚUM i zatrudniani w nim lub przez CWBK ŚUM monitorzy badań klinicznych, koordynatorzy ośrodków badawczych, specjaliści ds. bezpieczeństwa terapii oraz specjaliści ds. zapewnienia jakości.

4 Główne założenia

1. Monitorowanie badania - czynności prowadzone na zlecenie sponsora polegające na ocenie postępu badania klinicznego i zapewnieniu zgodności sposobu jego prowadzenia w szczególności z protokołem, Standardowymi Procedurami Operacyjnymi (SOP) i Dobrą Praktyką Klinikzną (GCP).
2. Wizyta kwalifikacyjna i inicjująca - monitor badania przeprowadza jednocześnie wizytę kwalifikacyjną i inicjującą, która powinna spełniać następujące cele:
 - 1) finalna ocena ośrodka badawczego (pierwotnej oceny ośrodka badawczego dokonuje badacz koordynator),
 - 2) przeprowadzenie szkolenia zespołu badawczego z zakresu badanego produktu leczniczego, protokołu badania, procedur badawczych, zbierania danych oraz nadzoru nad bezpieczeństwem uczestników badania,
 - 3) przekazanie badaczom wszelkich niezbędnych informacji z zakresu zasad GCP,
 - 4) ustalenie obowiązków poszczególnych członków zespołu badawczego,
 - 5) przekazanie badaczom niezbędnych informacji na temat monitorowania badania oraz regulacji prawnych dotyczących prowadzenia badań klinicznych.
3. Wizyta monitorująca - wizyta przeprowadzana przez monitora badania polegająca na weryfikacji procedur przeprowadzanych w ramach badania klinicznego. Celem wizyty monitorującej jest ustalenie, czy:
 - 1) chronione są prawa i dobro uczestników badania,

- 2) zbierane dane są dokładne, kompletne i możliwe do weryfikacji na podstawie dokumentów źródłowych,
 - 3) badanie jest prowadzone zgodnie z zaakceptowanym protokołem, zasadami GCP i obowiązującym prawem.
4. Wizyta zamykająca badanie - stanowi ostatnią wizytę w danym ośrodku badawczym. Celem wizyty zamykającej jest:
- 1) rozstrzygnięcie i zakończenie wszelkich kwestii formalno-organizacyjnych związanych z prowadzonym w ośrodku badaniem klinicznym,
 - 2) finalna weryfikacja podstawowej dokumentacji badania klinicznego:
 - a) Akt Badacza (ISF) oraz uzupełnienie ewentualnych braków,
 - b) przygotowanie kopii niezbędnych dokumentów,
 - c) omówienie kwestii związanych z archiwizacją dokumentacji.

5. Monitoring bezpośredni (on-site visit)

Czynności polegające na monitorowaniu badania prowadzone bezpośrednio w ośrodku badawczym. Podczas wizyty on-site wskazane jest monitorowanie następujących obszarów:

- 1) dokumentacja źródłowa,
- 2) elektroniczna karta obserwacji klinicznej — eCRF,
- 3) kwestie odnoszące się do badanego produktu leczniczego (leków przekazywanych przez sponsora badania),
- 4) kompletność Akt Badacza — ISF,
- 5) szkolenia zespołu badawczego.

6. Monitoring zdalny (remote visit)

Czynności polegające na monitorowaniu badania prowadzone w trybie zdalnym. Podczas wizyty *remote* zaleca się weryfikację następujących obszarów:

- 1) ocena postępu rekrutacji,
- 2) zmiany w składzie zespołu badawczego,
- 3) szkolenia zespołu,
- 4) zapytania w systemie eCRF,
- 5) kwestie odnoszące się do dokumentacji badanego produktu leczniczego,
- 6) kwestie odnoszące się do ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz innych istotnych zdarzeń medycznych,
- 7) kompletność Akt Badacza — ISF,
- 8) weryfikacja statusu akcji zaraportowanych podczas poprzednich wizyt monitorujących,
- 9) weryfikacja danych źródłowych uczestnika będącego w okresie follow-up.

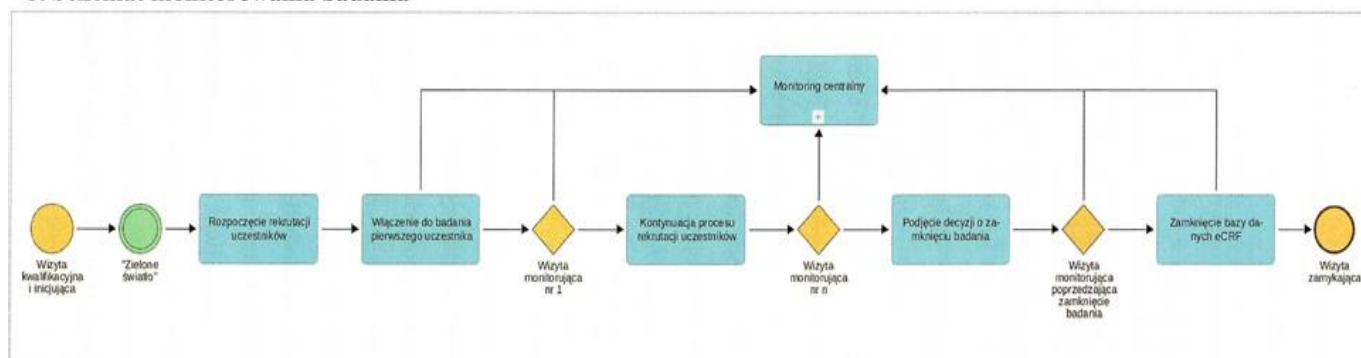
7. Monitoring centralny/zarządzanie danymi

Czynności polegające na zdalnej ocenie spójności i kompletności danych wprowadzonych do elektronicznej karty obserwacji klinicznej eCRF oraz na ocenie ilości badanego produktu leczniczego znajdującego się w ośrodku. Czynności te wykonywane są przez monitorów badania oraz koordynatorów ośrodka badawczego. Monitoring centralny może być również efektywny w przypadku:

- 1) analizy i oceny zgłaszanych zdarzeń niepożądanych,
- 2) analizy systematyczności danego ośrodka badawczego,
- 3) lokalizowania kart eCRF wymagających szczególnej weryfikacji podczas wizyt w ośrodku,
- 4) wykrywania potencjalnej manipulacji danych,
- 5) analizy funkcjonalności systemu eCRF.

5 Schemat monitorowania badania

5. Schemat monitorowania badania



6 Opis procedury

6.1 Harmonogram wizyt

- 1) Wizyta kwalifikacyjna oraz inicjująca powinna zostać przeprowadzona w możliwie najszybszym terminie od daty pozyskania zgody na prowadzenie badania. Formę wizyty należy dostosować do indywidualnej sytuacji ośrodka badawczego - preferowana jest jednak forma bezpośrednia (on-site). Decyzję o finalnej formie wizyty należy skonsultować z dyrektorem CWBK.
- 2) Pierwsza wizyta monitorująca powinna zostać przeprowadzona po włączeniu do badania pierwszego uczestnika w danym ośrodku badawczym w terminie ustalonym w odrębnym dokumencie. Kolejne wizyty monitorujące należy przeprowadzać w cyklicznych odstępach czasowych, również indywidualnie ustalonych dla danego

badania. Przewiduje się możliwość uzależnienia formy wizyty od ilości zrekrutowanych uczestników. W przypadku ośrodków o niskim potencjale rekrutacyjnym, wizytę w ośrodku (on-site) można zastąpić wizytą zdalną (remote). Co ważne, wizyta w ośrodku (on-site) nie powinna odbywać się rzadziej niż ustalona liczba dni indywidualnie do danego badania. Decyzję o wyborze formy wizyty należy konsultować indywidualnie z dyrektorem CWBK. Finalny charakter i częstotliwość wizyt monitorujących należy ustalić na podstawie dokonanej analizy ryzyka.

- 3) Wizytę zamykającą ośrodek należy przeprowadzić w okresie od zakończenia etapu follow-up ostatniego włączonego w dany ośrodek uczestnika do daty planowanego zakończenia badania bądź po podjęciu przez Sponsora decyzji o przedwczesnym zakończeniu badania. W związku ze specyfiką oraz szczególnym charakterem wizyty, preferowana jest forma bezpośrednia (on-site). W sytuacjach incydentalnych przewiduje się odstępstwo od powyższego schematu oraz przeprowadzenie wizyty w formie zdalnej (remote). Decyzję o finalnej formie wizyty należy skonsultować z dyrektorem CWBK.

6.2 Harmonogram monitorowania centralnego/zarządzania danymi eCRF

- 1) Monitoring centralny przeprowadzany jest od momentu włączenia do badania pierwszego uczestnika, aż do zakończenia okresu follow-up ostatniego z uczestników.
- 2) Monitorzy badania zobowiązani są do weryfikowania spójności oraz kompletności kluczowych danych w eCRF (dane wyszczególniono poniżej):
 - a) kryteria włączenia i wyłączenia,
 - b) data pozyskania świadomej zgody,
 - c) poprawność stratyfikacji do danej grupy ryzyka,
 - d) poprawność randomizacji,
 - e) ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE),
 - f) odstępstw od protokołu badania zareportowanych przez ośrodek badawczy.

Weryfikacji podlega 100% powyższych danych. W przypadku wykrycia nieścisłości bądź braków, monitorzy zobowiązani są do poinformowania zespołu badawczego o zaistniałym fakcie.

- 3) Koordynatorzy ośrodka badawczego zobowiązani są do zarządzania danymi eCRF tj. weryfikacji spójności oraz kompletności danych niekluczowych — nieuwzględnionych w podpunkcie 6.2 2). Weryfikacji podlega 100% danych. W przypadku wykrycia nieścisłości bądź braków, koordynatorzy zobowiązani są do poinformowania zespołu badawczego o zaistniałym fakcie.

- 4) Specjaliści ds. bezpieczeństwa terapii oraz specjaliści ds. zapewnienia jakości zobowiązani są do bieżącej weryfikacji zdarzeń niepożądanych raportowanych przez upoważnionych członków zespołów badawczych. Weryfikacji podlega 100% zdarzeń określanych, zgodnie z protokołem badania, jako SAE/AESI.

6.3 Wizyta kwalifikacyjna i inicjująca

- 1) Monitor badania zobowiązany jest do kontaktu z członkiem zespołu danego ośrodka badawczego w celu ustalenia terminu wizyty. W wizycie powinna uczestniczyć możliwie największa ilość członków zespołu badawczego. Obecność głównego badacza jest obligatoryjna.
- 2) Monitor zobowiązany jest do przesłania drogą elektroniczną listu potwierdzającego wizytę kwalifikacyjną i inicjującą uwzględniającego termin oraz przewidywany program wizyty. Dokument należy przesłać nie później niż 3 dni robocze przed planowanym terminem wizyty oraz umieścić w Aktach Sponsora (TMF).
- 3) Zaleca się, aby wizyta inicjująca przeprowadzona była w formie stacjonarnej (on - Site). W sytuacjach incydentalnych przewiduje się również możliwość przeprowadzania wizyty w trybie zdalnym (remote). Forma wizyty powinna zostać zaakceptowana przez dyrektora CWBK
- 4) Podczas wizyty Monitor zobowiązany jest do:
 - a) podpisania Dziennika wizyt,
 - b) finalnej weryfikacji zdolności danego ośrodka do przeprowadzenia badania,
 - c) przeprowadzenia szkolenia zespołu badawczego z zakresu obowiązków oraz procedur związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem uczestników badania,
 - d) przeprowadzenia szkolenia z zakresu badanego produktu leczniczego, oględzin pomieszczenia farmaceutycznego oraz warunków przechowywania badanego produktu leczniczego,
 - e) przeprowadzenia szkolenia z zakresu protokołu badania, procedur badawczych oraz systemu eCRF,
 - f) organizacji badania — ustalenia oraz udokumentowania zakresu obowiązków w Formularzu identyfikacji członków zespołu badawczego, zebrania wzoru podpisów członków zespołu badawczego, przedstawienie planu wizyt monitorujących oraz omówienie sposobu prowadzenia i przechowywania dokumentacji,

- g) weryfikacji dostępności, kompletności i aktualności dokumentów wchodzących w skład Akt Badacza m.in. podpisanych życiorysów zawodowych oraz certyfikatów GCP członków zespołu,
 - h) omówienia procesu pozyskania świadomej zgody pacjenta na udział w badaniu,
 - i) omówienia odpowiedzialności oraz kwestii dotyczących ubezpieczenia uczestnika - odpowiedzialność cywilna badacza i sponsora,
 - j) omówienia zasad raportowania zdarzeń niepożądanych definicje, formularze, terminy,
 - k) omówienia pojęć z zakresu zaniedbań, nierzetelności i fałszerstw w badaniach oraz ewentualnych konsekwencji.
- 5) Monitor oraz członkowie zespołu badawczego zobowiązani są do udokumentowania przeprowadzanych szkoleń w Dzienniku Szkoleń.
- 6) Wizyta powinna umożliwiać zainteresowanym stronom możliwość wymiany spostrzeżeń oraz zadawania pytań.
- 7) Monitor przeprowadzający wizytę zobowiązany jest do sporządzenia kopii następujących dokumentów:
- a) podpisanych życiorysów członków zespołu badawczego,
 - b) certyfikatów GCP członków zespołu badawczego,
 - c) Formularza identyfikacji członków zespołu badawczego,
 - d) Dziennika Szkoleń.
- Dokumenty należy umieścić w Aktach Sponsora (TMF).
- 8) Po dokonaniu analizy ośrodka tj. stwierdzeniu kompletności dokumentacji, jak również potwierdzeniu odbycia wymaganych szkoleń przez członków zespołu, monitor powinien udzielić ośrodkowi tzw. „zielone światło”, które równoznaczne jest z udzieleniem zgody na rozpoczęcie rekrutacji uczestników. W przypadku stwierdzenia nieścisłości, monitor powinien zwrócić się do członków zespołu badawczego z prośbą o uzupełnienie ewentualnych braków.
- 9) Monitor przeprowadzający wizytę zobowiązany jest do podsumowania wizyty, a następnie udokumentowania wszelkich kwestii w Liście podsumowującym wizytę. Dokument ten należy przesłać do członków zespołu badawczego drogą elektroniczną w ciągu 20 dni roboczych od zakończenia wizyty oraz umieścić w Aktach Sponsora (TMF).

- 10) Monitor badania zobligowany jest również do sporządzenia w ciągu 20 dni roboczych od zakończenia wizyty szczegółowego raportu uwzględniającego wszelkie zagadnienia weryfikowane podczas wizyty. Dokument ten przedstawiany jest do podpisu osobie upoważnionej, a następnie umieszczany w Aktach Sponsora (TMF) oraz Aktach Badacza (ISF).
- 11) W przypadku wniesienia przez ośrodek badawczy uwag do danych zawartych w liście podsumowującym wizytę, Monitor zobowiązany jest do przeanalizowania otrzymanych informacji oraz ewentualnego sporządzenia korekty raportu oraz listu podsumowującego wizytę. Dokumenty należy sporządzić oraz przesłać do ośrodka badawczego w ciągu 10 dni od otrzymania wspomnianych uwag.

6.4 Wizyta monitorująca

Monitor badania zobowiązany jest do kontaktu z członkiem zespołu danego ośrodka badawczego w celu ustalenia terminu wizyty. W wizycie uczestniczyć powinien co najmniej jeden członek zespołu badawczego. Obecność głównego badacza wymagana jest w okresie nie rzadszym niż raz na 12 miesięcy.

1. Monitor zobowiązany jest do przesłania drogą elektroniczną listu potwierdzającego wizytę monitorującą uwzględniającego termin oraz przewidywany program wizyty. Dokument należy przesłać nie później niż 3 dni robocze przed planowanym terminem wizyty oraz umieścić w Aktach Sponsora (TMF).
2. Podczas wizyty Monitor zobowiązany jest do weryfikacji kompletności oraz aktualności następujących obszarów:
 - 1) Podstawowa dokumentacja badania klinicznego - Akta Badacza (ISF), w skład których wchodzi m.in:
 - a) Dziennik wizyt,
 - b) Formularz identyfikacji członków zespołu badawczego,
 - c) protokół badania wraz z podpisem głównego badacza,
 - d) Formularz świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym oraz zgody na przetwarzanie danych osobowych,
 - e) Formularz identyfikacji uczestników włączonych do badania,
 - f) Dziennik pozyskania świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym,
 - g) Formularz podania leku badanego,
 - h) Dziennik przychodu/rozchodu badanego produktu leczniczego,
 - i) Tabele pomiaru temperatury potwierdzające warunki przechowywania badanego produktu leczniczego,
 - j) instrukcje (manual),
 - k) standardowe procedury postępowania (SOP),

- l) korespondencja ze sponsorem, CRO, laboratorium bądź innymi jednostkami zaangażowanymi w badanie kliniczne,
- m) opinie komisji bioetycznej oraz decyzje URPL,
- n) polisa ubezpieczeniowa,
- o) normy i certyfikaty laboratoryjne.

Monitor badania przeprowadzający wizytę zobowiązany jest do weryfikacji aktualności, kompletności oraz poprawności powyższych dokumentów.

Zaznacza się, że w Aktach Badacza powinny znajdować się wszystkie wersje danego dokumentu, które zostały opracowane i wdrożone na przestrzeni trwania badania klinicznego. W przypadku stwierdzenia braków lub nieprawidłowości, monitor zobligowany jest do zwrócenia się do członków zespołu badawczego z prośbą o uzupełnienie bądź ewentualną korektę.

Zakłada się, że podstawową dokumentację badania należy weryfikować cyklicznie. Niemniej jednak, zakres weryfikacji należy dostosować do indywidualnej sytuacji danego ośrodka badawczego.

- 2) **Proces pozyskania świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym:** Monitor badania zobowiązany jest do oceny przeprowadzania procesu pozyskania świadomej zgody w danym ośrodku badawczym poprzez:
- a) zweryfikowanie czy każdy uczestnik badania klinicznego powyżej 13 roku życia oraz jego przedstawiciele ustawowi udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym,
 - b) zweryfikowanie czy w przypadku uczestnika badania klinicznego poniżej 13 roku życia jego prawni opiekunowie udzielili pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym,
 - c) sprawdzenie czy uzyskanie świadomej zgody odbyło się z wykorzystaniem obowiązujących formularzy,
 - d) zweryfikowanie czy formularze świadomej zgody zostały własnoręcznie podpisane i datowane przez uczestnika badania klinicznego (jeśli jest to wymagane) i/lub jego przedstawicieli ustawowych,
 - e) zweryfikowanie czy formularze świadomej zgody zostały własnoręcznie podpisane i datowane przez badacza uczestniczącego w procesie tj. odbierającego zgodę,
 - f) ustalenie czy formularz świadomej zgody został podpisany przez uczestnika (jeśli jest to wymagane) i jego przedstawiciela ustawowego oraz badacza w tym samym dniu,
 - g) sprawdzenie czy zgoda na uczestnictwo w badaniu została udzielona przed przystąpieniem do wykonywania procedur specyficznych dla badania klinicznego i wykraczających poza standardową opiekę leczniczą.

3) Dokumentacja źródłowa/elektroniczna karta obserwacji klinicznej (eCRF):

Monitor przeprowadzający wizytę zobowiązany jest do oceny poprawności oraz kompletności danych wprowadzonych do systemu eCRF. Oceny tej należy dokonać na podstawie analizy porównawczej z dokumentacją źródłową danego uczestnika badania klinicznego. Zakłada się, że weryfikacji podlega 100% danych określanych jako kluczowe z punktu widzenia jakości i bezpieczeństwa badania klinicznego tj.:

- a) kryteria włączenia i wyłączenia,
- b) proces świadomej zgody,
- c) ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) zagrażające życiu,
- d) przebieg farmakoterapii i wystąpienie zdarzeń niepożądanych w fazach randomizowanych.

Weryfikacji pozostałych danych dokonuje się zgodnie z odrębnymi ustaleniami, np. wyłącznie u dwóch pierwszych uczestników z pierwszych dziesięciu włączonych do badania klinicznego, a następnie u pierwszego pacjenta z każdej kolejnej dziesiątki. Zgodnie z powyższym, pełnej weryfikacji danych dokonuje się u 1, 21, 31, 41 itd. W przypadku pozostałych pacjentów weryfikacji będą podlegać wyłącznie dane kluczowe.

4) Badany produkt leczniczy

Monitor przeprowadzający wizytę zobowiązany jest do weryfikacji obszaru dotyczącego badanego produktu leczniczego tj.: oceny kompletności i poprawności dokumentacji dotyczącej zarządzania produktem badanym:

- a) tabela pomiaru temperatury,
- b) Formularz podania leku badanego (dostarczanego przez sponsora),
- c) charakterystyki badanego produktu leczniczego,
- d) Dziennik przychodu/rozchodu badanego produktu leczniczego.

3. W przypadku stwierdzenia braków lub nieprawidłowości w dokumentacji objętej monitorowaniem, monitor zobligowany jest do zwrócenia się do członków zespołu badawczego z prośbą o uzupełnienie bądź ewentualną korektę. Zaznacza się, że korekt w dokumentacji należy dokonywać zgodnie z zakresem obowiązków zawartym w Formularzu identyfikacji członków zespołu badawczego. Monitor nie może samodzielnie nanosić żadnych zmian w dokumentacji źródłowej uczestnika badania. Wszelkich korekt należy dokonywać w sposób umożliwiający wsteczną weryfikację zmian (poziome i pojedyncze przekreślenie wraz z parafką osoby nanoszącej zmiany oraz bieżącą datą).

4. Monitor zobligowany jest również do omówienia wraz z zespołem ewentualnych nieprawidłowości wykrytych podczas wizyty. W sytuacji tego wymagającej monitor może przeprowadzić szkolenie z zakresu, w którym zidentyfikowano uchybienia.
5. Monitor przeprowadzający wizytę zobowiązany jest do podsumowania wizyty, a następnie udokumentowania wszelkich kwestii w Liście podsumowującym wizytę. Dokument ten należy przesłać do członków zespołu badawczego drogą elektroniczną w ciągu 20 dni roboczych od zakończenia wizyty oraz umieścić w Aktach Sponsora (TMF).
6. Monitor badania odpowiedzialny jest również za sporządzenie w ciągu 20 dni roboczych od zakończenia wizyty raportu. Dokument ten po podpisaniu przez osobę upoważnioną umieszczany jest w Aktach Sponsora.
7. W przypadku wniesienia przez ośrodek badawczy uwag do danych zawartych w liście podsumowującym wizytę, Monitor zobowiązany jest do przeanalizowania otrzymanych informacji oraz ewentualnego sporządzenia korekty raportu oraz listu podsumowującego wizytę. Dokumenty należy sporządzić oraz przesłać do ośrodka badawczego w ciągu 10 dni od otrzymania wspomnianych uwag.

6.5 Wizyta zamykająca

1. Do kryteriów umożliwiających przeprowadzenie wizyty zamykającej zalicza się:
 - 1) podjęcie przez sponsora decyzji o zamknięciu lub przedwczesnym zamknięciu badania,
 - 2) przeprowadzanie ostatniej wizyty ostatniego uczestnika,
 - 3) zamknięcie bazy danych eCRF,
 - 4) poddanie utylizacji pozostałego produktu badanego dostarczonego przez sponsora znajdującego się w ośrodku,
 - 5) zrealizowanie wszystkich zobowiązań wynikających z kontraktów i umów pomiędzy sponsorem, a ośrodkiem i badaczem, w tym zobowiązań finansowych.
2. Monitor badania zobowiązany jest do kontaktu z członkiem zespołu danego ośrodka badawczego w celu ustalenia terminu wizyty. W wizycie powinien uczestniczyć główny badacz. Obecność pozostałych członków zespołu badawczego jest fakultatywna.
3. Monitor zobowiązany jest do przesłania drogą elektroniczną Listu potwierdzającego wizytę zamykającą uwzględniającego termin oraz przewidywany program wizyty. Dokument należy przesłać nie później niż 3 dni robocze przed planowanym terminem wizyty oraz umieścić w Aktach Sponsora.

4. Podczas wizyty Monitor zobowiązany jest do weryfikacji kompletności oraz aktualności następujących obszarów:

1) **Podstawowa dokumentacja badania klinicznego - Akta Badacza (ISF)**, w skład których wchodzi m.in:

- a) Dziennik wizyt,
- b) Formularz identyfikacji członków zespołu badawczego,
- c) protokół badania wraz z podpisem głównego badacza,
- d) Formularz świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym oraz zgody na przetwarzanie danych osobowych,
- e) Formularz identyfikacji uczestników włączonych do badania,
- f) Dziennik pozyskania świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym,
- g) Formularz podania leku badanego,
- h) Dziennik przychodu/rozchodu badanego produktu leczniczego,
- i) Tabele pomiaru temperatury potwierdzające warunki przechowywania badanego produktu leczniczego,
- j) instrukcje (manual),
- k) standardowe procedury postępowania (SOP),
- l) korespondencja ze sponsorem, CRO, laboratorium bądź innymi jednostkami zaangażowanymi w badanie kliniczne,
- m) opinie komisji bioetycznej oraz decyzje URPL,
- n) polisa ubezpieczeniowa,
- o) normy i certyfikaty laboratoryjne,
- p) raport z wizyty inicjującej.

Podczas wizyty zamykającej badanie monitor zobowiązany jest do kompleksowej weryfikacji dokumentów wchodzących w skład Akt Badacza. W przypadku stwierdzenia jakichkolwiek braków lub nieprawidłowości, monitor zobligowany jest do zwrócenia się do członków zespołu badawczego z prośbą o uzupełnienie bądź ewentualną korektę. Zaznacza się, że wszelkie kwestie należy rozwiązać do czasu zakończenia wizyty zamykającej badanie. Monitor odpowiedzialny jest również za wykonanie kopii finalnej wersji uzupełnionych Formularzy oraz Dzienników wykorzystywanych w badaniu, z wyłączeniem Formularza identyfikacji uczestników włączonych do badania, które docelowo należy umieścić w Aktach Sponsora (TMF) w ciągu 20 dni roboczych od dnia zakończenia wizyty.

2) Proces świadomej zgody

Monitor przeprowadzający wizytę zobowiązany jest do zweryfikowania czy zgody na udział w badaniu uczestników i ich prawnych opiekunów oraz zgody na przetwarzanie danych osobowych zostały umieszczone w Aktach Badacza (ISF).

3) Elektroniczna karta obserwacji klinicznej eCRF

Monitor przeprowadzający wizytę odpowiedzialny jest za weryfikację czy w Aktach Badacza została umieszczona kopia danych uczestników badania zebranych w systemie eCRF w czasie trwania badania klinicznego.

Wspomniana kopia przechowywana będzie w postaci zapisu na płycie CD.

4) Badany produkt leczniczy (IMP)

Podczas wizyty zamykającej należy również zweryfikować czy pozostały badany produkt leczniczy (dostarczony przez sponsora) został poddany utylizacji zgodnie z wewnętrznymi procedurami postępowania apteki szpitalnej. Protokół utylizacji IMP należy umieścić w Aktach Badacza. Monitor badania zobowiązany jest również do wykonania kopii dokumentacji dotyczącej zarządzania badanym produktem leczniczym:

- a) tabeli pomiaru temperatury,
- b) Formularza podania badanego produktu leczniczego dostarczonego przez sponsora,
- c) Dziennika przychodu/rozchodu badanego produktu leczniczego,
- d) dokumentacji poświadczającej utylizację pozostałego IMP.

5. Monitor przeprowadzający wizytę zobowiązany jest do omówienia z członkami zespołu kwestii dotyczących archiwizacji dokumentacji badania klinicznego oraz dokumentacji medycznej m.in.:
 - 1) warunków przechowywania dokumentacji uniemożliwiających dostęp osobom postronnym,
 - 2) sposobu oznaczenia i zabezpieczenia dokumentacji umożliwiającego jej lokalizację i identyfikację,
 - 3) czasu archiwizacji dokumentacji.
6. Monitor przeprowadzający wizytę zobowiązany jest do podsumowania wizyty, a następnie udokumentowania wszelkich kwestii w Liście podsumowującym wizytę. Dokument ten należy przestać do członków zespołu badawczego drogą elektroniczną w ciągu 20 dni roboczych od zakończenia wizyty oraz umieścić w Aktach Sponsora (TMF).
7. W przypadku wykrycia nieścisłości bądź braków, których nie rozwiązano na wizycie zamykającej, a których rozwiązanie jest potencjalnie realne, należy poinformować członków zespołu o konieczności możliwie najszybszego dostarczenia dokumentów/naniesienia korekt.
8. W przypadku braków/korekt, których uzupełnienie/dokonanie jest niemożliwe do zrealizowania, monitor badania zobowiązany jest do szczegółowego wyjaśnienia zaistniałej kwestii w Liście podsumowującym wizytę zamykającą oraz raporcie.

9. Monitor badania zobligowany jest również do sporządzenia w ciągu 20 dni roboczych od zakończenia wizyty szczegółowego raportu uwzględniającego wszelkie zagadnienia weryfikowane podczas wizyty. Dokument ten po podpisaniu przez osobę upoważnioną umieszczany jest w Aktach Sponsora (TMF).
10. Po rozwiązaniu wszelkich kwestii, których rozwiązanie jest realne do wykonania, monitor zobowiązany jest do poinformowania wszystkich stron Umowy o przeprowadzenie badania klinicznego pod nazwą AIEOP drogą elektroniczną (e-mail) o dokonaniu zamknięcia ośrodka.